FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N° 982

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'état)

---

par

MOT ANNICK-BERNADETTE née RIVAIN

née le 20 Novembre 1936 à Paris

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée & soutenue publiquement le

CONTRIBUTION À L'ETUDE DES INTOXICATIONS AIGÜES PAR LE NICKEL CARBONYLE

Président. M. Michel GAULTIER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'état)

par

MOT ANNICK-BERNADETTE née RIVAIN
née le 20 Novembre 1936 à Paris
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée & soutenue publiquement le

CONTRIBUTION À L'ETUDE DES INTOXICATIONS AIGÜES PAR LE NICKEL CARBONYLE

Président. M. Michel GAULTIER, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

M.M.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof^r à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (Prof^r à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof^r à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	N.
(Hôtel Dieu	PATEL (J.)
(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
(Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)

M.M.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J.)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales (Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales (St Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LAGOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Foch-Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St Vincent de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
" (Prof^r à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
" " " " (Prof^r à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)

	M.M.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	PASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
" (Prof^r à titre personnel)	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
" " (Prof^r à titre personnel	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutie générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Prof^r à titre personnel)	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
" (Prof^r à titre personnel)	BARGETON (D.)
" (" " " "	BARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" " (Prof^r à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS(MlleP) (pr. s. ch. (BUSSER (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.),pr.s.ch. (POLONOSKI(J.)m.conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	(DENOIX (P.) (MATHE (G.)

	M.M.
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr.s.ch.
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch.
	CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) pr.s.ch.
	HADENGUE (A.)
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (G.L.)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)

M.M.

Pathologie chirurgicale	(LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (RICHET (G.)
Pathologie médicale	(AUSSANNAIRE (M.) (BOUR (H.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCCARD (H.) (BUGE (A.) (CASTAIGNE (P. m. conf. (CATINAT (J.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (FREZAL (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHE (Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C.) (NICK (J.) (PEQUIGNOT (H.) pr.s.ch. (ROYER (P.) (WOLFROMM (R.)
Pédiatrie - Puériculture	(JOSEPH (R.) (MANDE (R.) (MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (ROSSIER (A.)
PHarmacologie	(BOISSIER (J.) (LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	(GOUGEROT (L.) m. conf. (pr. s. ch. (KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)

	M.M.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.) m.c.ag. (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMELINE (A.) pr.s.ch. (HUGUIER (J.) (OLIVIER (C.) (PADOVANI (P.) (POILLEUX (F.) (ROUX (M.) (VERNE (J.M.)
Clinique médicale	(DOMART (A.) (PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.) (RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

M.M.

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE et UNIVERSITAIRE ..... (BOLTANSKI (E.) (LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Secrétaires ..... : Mme BEURLAND (H.) Melle CHAINTREUIL (G.) Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef ..... : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur ..... : Melle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires ..... : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) : Mlles LAURENTS (H., LE NOIR (G.) : QUIEVREUX (E.)

A MON MARI

A MA FAMILLE

A MES AMIS

- A Monsieur le Professeur Michel GAULTIER, Médecin des Hôpitaux, qui nous a donné le sujet de cette thèse, après nous avoir accordé le privilège d'être son externe.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre grande admiration.

- A Monsieur le Professeur Agrégé Etienne FOURNIER, Assistant des Hôpitaux, que nous tenons à remercier de nous avoir fait bénéficier de son expérience et de ses conseils.

- A Monsieur le Docteur GERVAIS, Assistant des Hôpitaux, qui nous apporté une aide efficace et renouvelée dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre grande reconnaissande.

- A Monsieur le Docteur PETIT, Chef de Laboratoire du Centre de Toxicologie de l'Hôpital Fernand WIDAL.

En témoignage de reconnaissance pour son aide bienveillante.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Docteur BENDA

Professeur GAULTIER

Professeur de SEZE

Professeur ABOULKER

Docteur VIGNALOU

Docteur HEWITT

Professeur VARANGOT

Professeur Agrégé VIALATTE

I N T R O D U C T I O N

A propos d'un cas d'intoxication aigüe par inhalation de Nickel Carbonyle, traité avec succès par le sel monocalcique disodique de l'acide éthylène diamine tétraacétique (Ca E.D.T.A. Na_2) * dans le service du Professeur Michel GAULTIER, il nous a semblé utile de faire une étude synthétique de cette intoxication, de son mécanisme d'action, et des mesures prophylactiques et thérapeutiques à lui opposer.

---

* Calcitetracémate disodique Laroche Navarron.

C'est en 1889 que MOND, LANGER et QUINCKE utilisèrent pour la première fois l'oxyde de carbone pour purifier le minerai de nickel. Le nickel tetracarbonyle réalisé est obtenu à partir de minerai spongieux ou finement pulvérisé mis en présence d'oxyde de carbone, mais aussi en agitant une suspension de sulfure de nickel finement précipité, avec de l'oxyde de carbone. La réaction se schématise :

$$Ni \text{ (solide)} + 4\ Co \text{ (gaz)} \longrightarrow Ni(Co)_4 \text{ gaz}$$

qui se condense en liquide.

Cette réaction est réversible avec déjà à la température ambiante libération de petites quantités de nickel et d'oxyde de carbone. Au point de vue ionique, chaque liaison Ni-Co dans le nickel carbonyle résulterait de la fusion de l'orbitale vacante 2p de Co et d'une orbitale 3d de Ni qui contient un doublet.

Le Nickel Carbonyle se présente comme un liquide incolore, à fort indice de réfraction de poids moléculaire 170,7, insoluble dans l'eau, soluble dans la plupart des solvants organiques. Son point d'ébullition est de 43° C, on peut le distiller à la pression atmosphérique. Les vapeurs de nickel carbonyle s'enflamment généralement spontanément à l'air (mélange explosif) en formant de l'oxyde de nickel. Les quantités importantes du produit dont conservées dans des réservoirs souterrains fermés, recouverts d'eau. Chauffé, le nickel carbonyle se décompose en nickel métallique extrêmement pur et en Co. Cette décomposition qui devient sensible à 60° C est complète à 200° C. Ce nickel très pur résiste à la ternissure et à la corrosion.

USAGES - Ce procédé a de nombreux usages dans l'industrie. Tout d'abord, le nickelage de nombreuses matières par simple décomposition directe par la chaleur sur les surfaces à nickeler. Mais le nickel carbonyle lui-même est utilisé pour la fabrication d'esters acryliques, pour la séparation des huiles, et comme catalyseur dans de nombreuses réactions de synthèse organique. Son emploi croissant tant dans le domaine de l'industrie que dans celui de la recherche scientifique, et sa toxicité extrême, exposent à des intoxications très graves, parfois mortelles.

Le tableau clinique de ces accidents, les méthodes de prévention et de traitement ont déjà motivé de nombreuses publications étrangères en particulier dans les pays anglo-saxons où le produit est très employé. Dans certains états des U.S.A., en Angleterre, en Irlande, cette intoxication est considérée comme maladie professionnelle et donne droit à réparation.

A côté de cette intoxication aigüe dont nous avons pu voir et traiter un cas chez un organicien de synthèse, dans le service du Professeur GAULTIER, nous ne ferons que citer ici les états irritatifs chroniques et la cancérogenèse par le Nickel carbonyle (cf. bibliographie : 46 à 57).

TOXICITE DU NICKEL CARBONYLE -

Très vite les promoteurs de cette méthode de purification du nickel, s'aperçurent de la toxicité du produit. L'intoxication aigüe se produit par inhalation de nickel carbonyle en état gazeux.

Cette toxicité fut d'abord évaluée comme étant 5 fois plus forte que celle de l'oxyde de carbone. En 1891, les auteurs admettaient comme seuil de toxicité une concentration atmosphérique de 5 $\%_0$, chiffre beaucoup trop important. Après de nombreuses études en 1948, l'AMERICAN CONFERENCE OF GOUVERNMENTALS AND INDUSTRIAL HYGIENISTS autorise une concentration maximum de 0,01 cm^3/m^3 ce qui équivaut à 7 mcg/m^3 de Nickel Carbonyle. Sa toxicité est donc 10.000 fois celle de l'oxyde de carbone dont on tolère une concentration de 100 cm^3/m^3. On est très loin des premiers chiffres avancés.

L'expérimentation animale, les nombreux accidents survenus, souvent collectifs, leur comparaison, l'étude des circonstances d'intoxication, l'appréciation des doses inhalées ont permis de mieux connaître la toxicité réelle du corps. C'est ainsi que la dose léthale 50 est environ pour l'homme de 30 cm^3/m^3 pour une exposition de 30 minutes. Dose très voisine de celle du rat comme l'a montré KINCAID dans ses travaux.

DL 50 (rat 35 cc/m^3/30 min
(souris 10 cc/m^3/30 min
(chat 270 cc/m^3/30 min

Cette extrême toxicité du nickel carbonyle admet d'importantes variations individuelles comme on a pu le voir lors d'intoxications collectives.

OBSERVATION PERSONNELLE

Monsieur R...., ingénieur organicien de synthèse, âgé de 33 ans, entre dans le service de Traitement des intoxications du Professeur M. GAULTIER le 18 septembre 1961 à 22 H., à la suite d'une intoxication par le Nickel Carbonyle.

L'inhalation accidentelle du Nickel Tetra-Carbonyle remonte au Vendredi 15 Septembre vers 11 heures lors d'une expérience de laboratoire.

- Aucun trouble n'est ressenti sur le moment.

- Le soir apparait un léger malaise général avec fatigue, essoufflement, mais sans toux,

- Le lendemain, apparaissent dans la journée, une céphalée et une asthénie assez marquées.

- Ce n'est que le surlendemain, le dimanche 17 septembre, après une nuit pénible avec cauchemar, agitation, qu'apparait dans la matinée une crise franche avec :

- céphalée intense, généralisée
- oppression thoracique et douleur rétrosternale
- sensations vertigineuses répétées
- bouffées vasomotrices.

Ces troubles vont s'aggravant et le malade est transporté à l'hôpital le plus proche (Cochin) où l'on signale :

- Température à 38°, pouls 100, T.A. 10,5/7
- Malaise général intense
- Céphalée très pénible.
- Anorexie. Il faut signaler que le malade ne prenait rien depuis la veille de peur de vomir.
- Dyspnée avec polypnée et suppression thoracique.

Mais l'examen est strictement négatif. Le malade, Hongrois d'origine, et qui est ingénieur chimiste, connaissant la toxicité du nickel carbonyle, insiste pour qu'on le transporte d'urgence dans un service spécialisé de désintoxication.

Il arrive salle Fiessinger le lundi 18 septembre vers 22 heures.

. Il éprouve alors un malaise diffus avec bouffées vasomotrices, céphalées, dyspnée, oppression thoracique.

. Le faciès vultueux, inquiet, donne nettement une impression de gravité.

. La température rectale est à 40°2.

. Le pouls en rapport.

. La TA 10/6.

Il n'existe à l'examen objectif aucune anomalie respiratoire, cardiaque, neurologique. Un E.C.G. d'urgence ne montre aucune anomalie. Le Dr. GERVAIS met immédiatement en marche une perfusion de Ca E.D.T.A. Na^2 (Calcitetracemate Disodique 0,50 g. dans 250 cc. de sérum glucosé), qui va soulager le malade de façon spectaculaire.

. Chute rapide de la température revenue à 37°5 en 24 heures.

. Disparition de la plupart des signes subjectifs céphalés oppression douleur retrosternale - Amélioration considérable du malaise général.

Les examens complémentaires faits pendant cette première journée se résument à une numération - formule sanguine normale, un bilan électrolytique peu modifié avec légère baisse du Sodium et du Potassium sanguins.

On ne constate ni albumine, ni sucre dans les urines et cette négativité persistera pendant tout le séjour du malade dans le service. Surtout un dosage des transaminases les montre très augmentées S G O T : 900 UL

S G P T : 1.600 UL

Dans la journée du 19 au 20 septembre, alors que persistent seulement une certaine lassitude et une anorexie nette, on note l'apparition d'un subictère au niveau des muqueuses conjonctives et la face inférieure de la langue. En effet, son appréciation au niveau des téguments est rendue difficile par l'existence d'une pigmentation solaire.

Les urines sont rares et foncées contenant sels et pigments biliaires en quantités appréciables avec augmentation de l'urobilinurie. La première selle depuis l'intoxication est compacte, grisâtre, elle est suivie d'une autre, plus importante, jaune paille.

La glycémie est à 1,10 gr ‰ .

Les transaminases restent très élevées S G O T : 300 UL

S G P T : 1.000 UL

Les tests hépatiques montrent un cholestérol à 2,20 gr, un HANGER à ++++ un KUNKEL à 58 D.V., un thymol à 32 D.V. Protides totaux 82 g ‰. Sans modification de l'électrophorèse. L'urée est à 0,20 gr. le taux de prothrombine à 60 %.

Le 19 et le 20, une deuxième, puis une troisième perfusion de Calcitetracemate disodique sont mises en oeuvre.

. Le 21 et le 22 septembre,

L'ictère s'est précisé, il est franc, généralisé cutanéo-muqueux.

Un malaise général persiste avec asthénie quelques bouffées vaso-motrices rares, surtout une anorexie marquée, le malade n'ayant presque rien absorbé depuis le samedi précédent.

La température est normale 37°2. L'appareil cardio-vasculaire est normal. Le malade n'est pas allé à la selle depuis deux jours. L'abdomen est souple, légèrement ballonné, on ne note aucune modification du volume hépatique et splénique. Surtout à 9 H. le 22, le malade n'a pas uriné depuis la veille à midi. On ne perçoit pas de globe vésical net. Au toucher rectal, ampoule rectale et prostate sont normales. Un sondale vésical produit 500 cc. d'urines foncées ictériques.

Le samedi 23, Le malade se sent bien, cependant l'anorexie persiste, tenace. L'examen cardio-vasculaire et neurologique reste négatif. L'ictère persiste net, sans douleurs abdominales, sans modification thermique, sans hépato, ni splénomégalie.

Il y a eu émission spontanée de 650 cc. d'urines ictériques. Devant et ictère inchangé, devant l'anorexie, le malase est mis à la Delta cortisone avec le schéma suivant 30 mg/jour pendant 3 jours, puis à doses décroissantes.

Une numération formule sanguine faite ce jour est normale; en particulier, pas de modification de la leucocytose. Les transaminases sont à

S G O T : 300 UL

S G P T : 1.000 UL

Le 25 septembre

Etat général très satisfaisant. L'ictère a déjà nettement regressé, le malade émet 3 1,500 d'urines par jour, urines un peu troubles.

Une étude complète de la crase sanguine est faite : nombre des plaquettes, rétraction du caillot, étude de sa lyse, étude différentielle du complexe prothrombique, dosage de la consommation de prothrombine, test de résistance à l'Héparine. Tous ces examens ont desrésultats normaux.

Les transaminases diminuent nettement :

le 25 :	S G O T	220 UL	S G P T	800 UL
le 26 :	S G O T	125 UL	S G P T	700 UL

Le malade sort le 27 Septembre, continuant à prendre 15 mg. de cortancyl par jour. Il est revu en consultation le 10 Octobre.

Il ne ressent aucun trouble, mange avec appétit, ne prend plus de Cortancyl depuis le 4 Octobre. Il a complètement déjauni. Les urines et les selles sont normales. Aucun stigmate clinique ne persiste de son intoxication. Un instantané hépatique montre les résultats suivants :

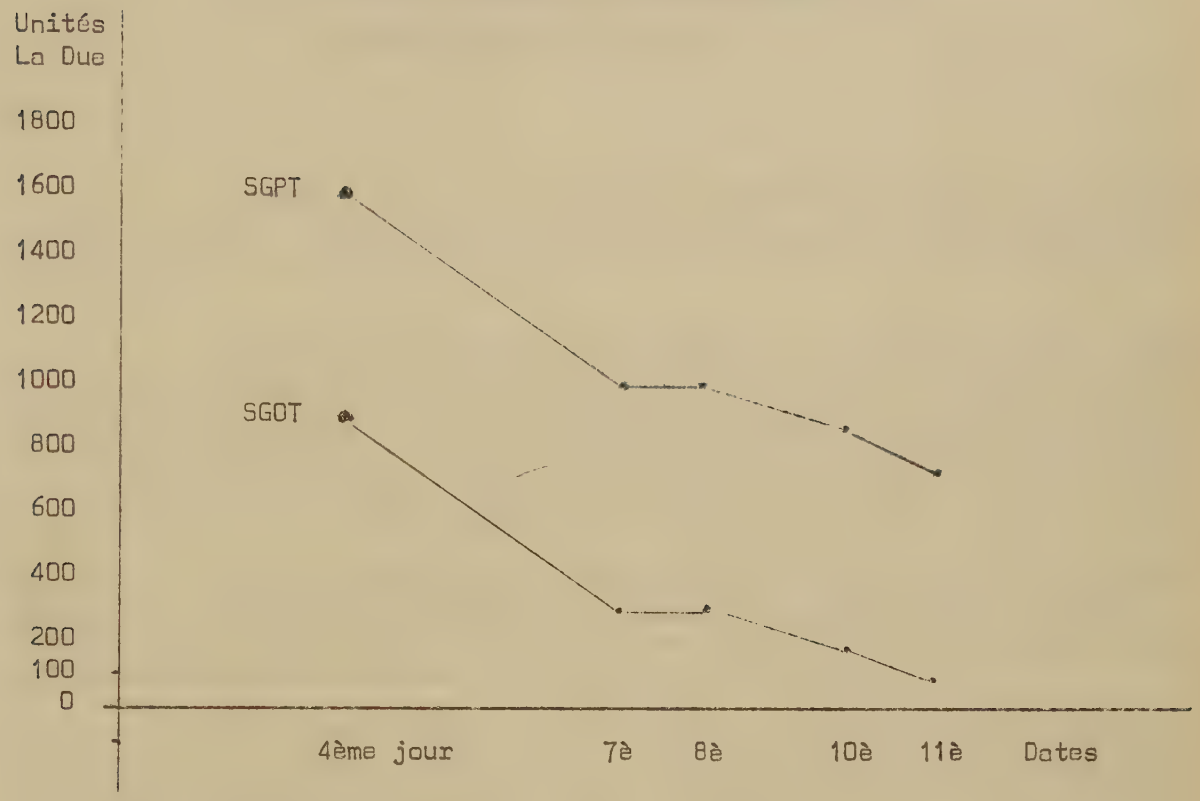
Prothrombine	65 %	Gros	3 cc.
Urée	0,20 g ‰	Hanger	+++
Bilirubine	15 mg	Kunkel	43 DV
Protides totaux	73 g ‰	Thymol	27 DV
Cholestérol total	2,90 gr		

Un bilan athéromateux montre quelques perturbations :

- lipides totaux ..... 11,9 g
- lipidogramme (diminution des globulines
(élévation des globulines
(très forte du rapport
- cholestérol total ..... 3 gr
- K.L. 6 = 51 D.V.
- K.L. 12 = 61 D.V.
- Burstein = 70 D.V.

Au total, une intoxication franche, nette où cliniquement deux points sont à souligner : l'absence de signes initiaux d'intoxication, l'apparition d'un ictère généralisé où les examens complémentaires ont montré une cytolyse hépathique importante (élévation marquée des transaminases et à moindre degré du fer sérique) alors que les fonctions cellulaires et les tests inflammatoires ont été peu modifiés.

EVOLUTION DES TRANSAMINASES



Avec les deux points particuliers, notre observation cadre parfaitement avec les descriptions qui ont été faites dans la littérature comme nous avons pu le vérifier.

OBSERVATIONS CLINIQUES ET RESULTATS EXPERIMENTAUX REUNIS DANS LA LITTERATURE

L'examen des cas publiés dans la littérature mondiale montre immédiatement combien notre observation s'écarte peu de ce qu'on pourrait appeler par sa fréquence le tableau "standard" de l'intoxication aigüe par l'inhalation de $Ni(CO)_4$.

Certaines observations - s'écartent plus ou moins de cette description type - Les particularités s'associent souvent à des circonstances spéciales de survenue de l'intoxication. Elles permettent surtout de mettre en oeuvre une prévention efficace et de comparer les chances de succès des divers traitements. Nous envisagerons les signes variés de l'intoxication, leurs variations, leur valeur supposée et l'interprétation qui peut en être donnée.

Il faut d'emblée souligner le parallélisme qui existe entre l'expérimentation animale et la constatation clinique des intoxications humaines (60.37) Parallélisme dans le tableau clinique qui se poursuit dans les constatations anatomo-pathologiques avec quelques particularités.

Dans nombre d'observations, on a pu mettre nettement en évidence l'existence de deux groupes de signes, les uns immédiats, lors de l'intoxication, les autres retardés dont il faut souligner d'emblée que l'apparition est un signe manifeste de gravité.

LES SIGNES INITIAUX surviennent dans les minutes ou les deux premières heures suivant l'inhalation du gaz, il s'agit essentiellement :

- d'une céphalée parfois généralisée mais souvent de localisation frontale, continue, tenace, très pénible avec impression de tension douloureuse (8.37)

- de troubles végétatifs avec nausées, vomissements phénomènes vaso-moteurs à type d'hypersudation, de bouffées vaso-motrices

- de troubles de l'équilibre avec sensations vertigineuses parfois véritables vertiges, hésitations à la marche lui donnant souvent une allure titubante (20). L'ensemble réalise souvent un aspect ébrieux de l'intoxiqué,

- des pertes de connaissance sont possibles, la plupart des auteurs (3.8.37) les attribuent à une intoxication oxycarbonée associée. Ce dernier gaz étant souvent mêlé au Nickel carbonyle en atmosphère industrielle.

Parfois les signes initiaux manquent (60) en particulier dans certaines formes gravissimes, qu'elles soient cliniques (8) ou expérimentales (5.6.60.76) ou bien sont discrets (41). Il faut noter que presque toujours dans ces cas, cela est vérifiable facilement dans les intoxications expérimentales d'animaux de laboratoire, il s'agit d'intoxications pures par le Nickel carbonyle.

Il faut bien reconnaitre que le tableau de cette phase initiale ressemble étrangement à celui de l'intoxication par l'oxyde de carbone en particulier cet aspect ébrieux de l'intoxiqué !

De nombreux auteurs (1.2.11) pensent que les signes initiaux sont dus, en grande partie sinon en totalité, à une intoxication associée par l'oxyde de carbone. La disparition rapide de ces signes initiaux par l'oxygène et le carbogène sous pression est un élément de poids en faveur de cette hypothèse.

L'absence de Carboxy hémoglobine à l'examen spectrographique du sang des intoxiqués (18.3.59) n'est pas un élément contre cette hypothèse car si l'on considère les dates où les prélèvements sanguins ont été faits, ce ne fut jamais avant le 4ème jour après l'intoxication alors que les sujets avaient reçu de l'oxygène en quantité importante pendant plusieurs jours.

LES SIGNES RETARDES par contre sont manifestement dus à l'effet toxique du Nickel carbonyle. Ils signent la gravité de l'intoxication. Leur heure de survenue est très variable, ils peuvent apparaître progressivement sans que les malaises initiaux se clament, très souvent après une phase de latence variant d'une dizaine d'heures à huit jours (19.9.34.3). Deux faits certains sont remarqués et même soulignés par plusieurs auteurs, leur brutalité d'apparition dont l'heure peut être facilement précisée (28.31.37) l'aspect de gravité immédiate du tableau (10.11).

Ces signes retardés sont avant tout respiratoires et thoraciques.

. Le premier signe de gravité est souvent l'apparition assez brutale d'une douleur thoracique constrictive généralement localisée au précordium intense, angoissante, tenace, qui dure.

. Elle s'accompagne d'anomalies respiratoires : une polypnée avec respiration superficielle et courte, la douleur empêchant toute inspiration profonde. La fréquence du rythme respiratoire est souvent très augmentée pouvant atteindre le tiers, même la moitié de la fréquence cardiaque. Cette fréquence est considérée par plusieurs (28.37.11) comme élément du pronostic. La polypnée s'accompagne assez souvent d'une tendance à l'égalisation des deux temps respiratoires (11.40). Une toux est extrêmement fréquente, la plus souvent improductive (10.40) ramenant parfois un mucus aéré. Cette toux est ressentie douloureusement par les malades qui essaient au maximum d'éviter de la déclencher. On note parfois des paroxysmes décrits comme insupportables . La cyanose

est plus inconstante, indiquant une intoxication particulièrement sévère - elle semble être un élément pronostique très péjoratif (2.3.11). A l'examen pulmonaire, les signes les plus constamment retrouvés sont une diminution de l'expansion thoracique, uni ou bilatérale, l'existence de râles d'aspect variable crépitants ou sous-crépitants ou à l'inverse râles humiades (8.10). Ce sont souvent les signes plus ou moins dissociés du tableau d'une pneumonie atypique : augmentation des vibrations vocales et submatité sans souffle, crépitants et diminution du murmure vésiculaire, ce qui coïncide d'ailleurs assez bien avec ce tableau clinique des deux affections qui possèdent en commun l'intensitéparti- c ulière de la toux.

Des examens complémentaires ont été pratiqués à ce moment par plusieurs auteurs, en particulier des radiographies pulmonaires. CARMICHAEL décrit dans un cas personnel une infiltration fibreuse dans les sommets des deux champs pulmonaires.

D'autres acteurs décrivent des opacités plus ou moins homogènes surtout des zones d'atelectasie parfois très étendues, de segments ou de lobes pulmonaires, des images de condensation souvent irrégulières évoquant des aspects de pneumonie atypique (38.35). Des réactions hilaires parfois importantes ont été notées par plusieurs.

Aucun auteur ne signale d'épanchement pleural clinique bien qu'ils aient été décrits par les anatomopathologistes.

On peut rapprocher de ces constatations celles de Tolot et Broudeur (40) qui ont pratiqué une bronchoscopie chez un ouvrier ayant inhalé des vapeurs de Nickel et chez qui des troubles asthmatiformes étaient survenus. Ils notent une congestion importante de la muqueuse bronchique, l'existence de quelques secrétions adhérentes aux parois, surtout une sensibilité considérable de la muqueuse avec réactions tussigènes très importantes. Les auteurs comparent les altérations bronchiques à celles qui peuvent résulter d'une action du même toxique sur la peau.

L'atteinte de l'état général est importante avec en particulier une asthénie considérable véritable anéantissement (26.27.34.37). La faiblesse musculaire est extrême, les malades n'ayant pas parfois la force de se retourner dans leur lit, la respiration, la parole sont au dessus de leurs forces (37.11.10.27). Cette asthénie est un signe de gravité et doit être suivie de près.

Deux signes inconstants ont été décrits comme témoins particuliers de la gravité de l'intoxication : ce sont l'élévation thermique et les irrégularités du pouls, ces dernières - parfois associées à des modifications cardio-vasculaires dont le terme le plus fréquent est une défaillance cardiaque à prédominance droite avec dilatation des artères pulmonaires, dilatation et insuffisance ventriculaire droites, peuvent exister seules.

Ils seraient signe d'atteinte du système nerveux, hypothèse déjà retenue par Brandes (10) pour expliquer l'hyperthermie surtout constatée dans les formes graves en particulier mortelles (8.9.10.14.28). D'autres signes nerveux ont d'ailleurs été décrits là aussi dans les formes graves. SUNDERMAN décrit l'existence de crises convulsives épileptiformes chez deux intoxiqués morts l'un au 4ème jour, l'autre au 13ème jour (31). Le même et BAYER décrivent l'apparition d'épisodes délirants et d'anomalies du comportement, transitoires - semble-t-il.

L'examen neurologique souvent négatif en dehors de ces cas permet cependant de retrouver avec une certaine fréquence une exagération et une diffusion des réflexes ostro-tendineux (3.10). Une insomnie tenace est fréquente. Une mydriase avec conservation de la réactivité pupillaire serait fréquente.

Enfin, il faut insister sur la fréquence et l'importance des troubles vaso-moteurs que l'on retrouve souvent dans les accidents retardés de l'intoxication aigüe : bouffées vaso-motrices, vaso dilatation cutanée ou à l'inverse vaso-constriction, sueurs profuses, sensations de chaleur subite.

Certains auteurs surtout SUNDERMAN, ont insisté sur l'existence de troubles de la sphère digestive, en dehors de la phase initiale. Ils signalent l'existence de troubles du transit vers le 3ème, 4ème jour après l'intoxication, diarrhée ou à l'inverse ballonnement abdominal, météorisme et constipation. Pour certains, la diarrhée serait le témoin de l'élimination facale du toxique et certains auteurs (5.12) ont trouvé des doses importantes de Nickel dans les féces de cette diarrhée.

Un certain degré de sensibilité à la palpation hépatique et splénique a été constaté plusieurs fois. Jamais l'Hépatomégalie ni de splénomégalie importante.

L'anorexie très importante de notre observation semble un fait de constatation courante. Des ictères ont été décrits. S'il parait fréquent, cet ictère est pratiquement toujours qualifié de discret si ce n'est de minime. BRANDES la découvre seulement lors de l'autopsie de son malade à la teinte des organes. Il ne semble jamais avoir entraîné d'exploration hépatique complémentaires plus complète. Il apparait toujours comme très secondaire dans le tableau clinique. Dans notre observations, un ictère franc d'allure cytolytique est survenu, comme l'ont montré les dosages répétés des transaminases sériques et le dosage du fer sérique, ceci sans qu'apparaisse de perturbation significative des fonctions cellulaires et des tests inflammatoires, sans que soit grandement diminué le potentiel fonctionnel du foie. Ce fait est à rapprocher des résultats des anatomopathologistes qui trouvent peu de modifications hépathiques hormis une congestion souvent discrète, des dépôts de Nickel généralement modérés et des dépôts de pigment inconnu, "foncé" (10.19) électivement dans les cellules de Kupfer. Il faut souligner d'emblée cette électivité pour les cellules appartenant à l'endothélium des vaisseaux sanguins. Toutes les études convergent d'ailleurs pour souligner cette sensibilité particulière de l'endothélium vasculaire et le maximum de lésions dans les zones prévasculaires. Ce fait, s'il existait encore un doute, est d'ailleurs en faveur d'une circulation sanguine du Nickel Carbonyle.

L'atteinte vasculaire au niveau des endothéliums très fonctionnels où les débits sont les plus importants, est encore souligné par l'existence d'ailleurs fréquente d'une albuminurie (3.10.11.28). Il ne semble pas qu'il y ait de relation obligatoire entre l'importance de l'excrétion urinaire et la fréquence de l'albuminurie.

A ce propos, d'importants travaux ont été consacrés à la recherche et au dosage du Nickel dans les urines. Plusieurs méthodes ont été décrites. MORGAN en a récemment simplifié la technique. Ces dosages permettent de suivre l'évolution de l'intoxication et en particulier de contrôler l'efficacité des traitements (28.81.82).

En effet, les évolutions cliniques favorables s'accompagnent d'une véritable débâcle de Nickel dans les urines. Les résultats de ces dosages sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre. Deux faits semblent devoir expliquer la divergence des résultats (8.34.37) d'une part les dates très variables du prélèvement des urines (du 2ème au 10ème jour suivant l'accident et les travaux de Barnes ont montré que la majeure partie du Nickel est éliminé à la fin du 7ème jour) les doses éliminées augmentant nettement dès l'institution d'un traitement efficace. Cette discordance peut d'autre part être expliquée par l'absence d'effets cumulatifs du toxique avec apparition d'une certaine accoutumance comme nous le verrons dans l'étude de la physio-pathologie de l'intoxication.

Si l'on veut un ordre de fréquence des différents symptômes, il suffit de se reporter au tableau qu'en ont fait SUNDERMAN et ses collaborateurs (37). Cette statistique porte sur 354 cas d'intoxication de gravité très variable survenue en plusieurs années à l' "International (MOND) Nickel Company ".

Il classe les symptômes des cas sévères par ordre de fréquence décroissante :

- céphalée frontale	56 % des cas
- vertiges	42 %
- oppression thoracique douloureuse ..	33 %
- nausées	28 %
- faiblesse des membres	22 %
- sueurs	16 %
- toux	15 %
- vomissements	14 %
- froid et peau moite	9 %
- respiration courte	9 %

Quant aux suites précoces de ces intoxications aigües, la plupart auteurs les passent sous silence, publiant le déroulement de l'accident aigu. Cependant, SUNDERMAN a revu deux mois après une intoxication collective, 20 des sujets sur les 31 qui avaient été hospitalisés, il note essentiellement une

asthénie presque constante plus ou moins marquée, surtout à l'effort, parfois de la tachycardie, rarement une légère cyanose et chez quelques sujets une sensibilité hépathique. Il ne parle pas de séquelles fonctionnelles respiratoires hormis cette légère cyanose. Bien que ce problème sorte du cadre de notre travail, il faut souligner que pour beaucoup d'auteurs ce sont les sujets ayant eu une intoxication aigüe sévère qui voient survenir longtemps après un cancer pulmonaire ou des voies aériennes supérieures et non les sujets constamment exposés pendant de longues années à des doses n'entraînant pas de manifestations cliniques.

Nous avons reuni dans notre revue de la littérature, l'étude des cas mortels et les résultats de l'expérimentation animale car dans les deux cas, il a été fait un examen anatomo-pathologique et histologique.

Il y avait 14 cas de mort par intoxication aigüe par le Nickel Carbonyle en 1956 (66). Nous en avons trouvé 18 en 1961. Il faut dire que ces cas sont rares dans les pays où l'emploi du N.C. est ancien, bien codifié et où les mesures de précautions réduisant considérablement les risques.

Les cas récents sont surtout le fait de chercheurs de laboratoire notre cas (10.34) hormis les accidents imprévisibles dans les usines.

Les décès sont généralement précoces entre le 3ème et le 7ème jour (8.31.37.29.22.10) où l'élimination de Nickel est très souvent presque totale. Le mort dans ces cas peut être mise à l'actif de l'action toxique propre du Nickel sur quelque organe que ce soit, poumon en premier lieu. Les morts plus tardives - SANDERMAN au 13ème jour - SORINSON au 11ème jour et d'autres - semblent dues à des complications de l'intoxication : défaillance cardiaque droite, phénomène infectieux surajoutés, oedèmes tardifs.

Dans tous les cas de décès, les auteurs insistent sur la gravité du tableau clinique - qui est un excellent guide pronostic, supérieur aux résultats des dosages biologiques. Ils signalent l'importance des signes "pneumoniques" à l'dxamen clinique des poumons, la fréquence des manifestations neurologiques : hypperréflectivité, épisodes délirants.

Il faut souligner d'emblée le parallélisme existant entre les résultats des autopsies pratiquées chez l'homme et des sacrifices des animaux d'expérience. Plusieurs auteurs ont étudié l'effet du Nickel Carbonyle sur l'animal : rat, souris, lapin (4.5.60.76.45.37.81). Les mêmes termes reviennent dans toutes les publications ; oedème et réactions d'hypersecrétion, hémorragies, nécrose, réactions fibreuses et au niveau des poumons la constance et l'importance de l'atteinte de l'endothélium capillaire.

Nous envisagerons les lésions anatomiques en étudiant successivement tous les organes.

- Les poumons tout d'abord : ils sont lourds, compacts, volumineux, turgescents, humides (8.10.11) gorgés de sérosité qui s'écoule à leur section.

Il existe surtout des zones de condensation plus ou moins étendues généralement segmentaires. La plèvre est épaissie comme cartonnée (37) il existe parfois un épanchement pleural (10). Des zones hémorragiques, parfois de nécrose sont disséminées dans les deux champs pulmonaires. Les alvéoles pulmonaires sont remplis d'une sérosité sanglante (10), d'une substance filamenteuse plus ou moins coagulée (8.37) d'un liquide de type transsudatif (11). Ce liquide contient des débris de parois alvéolaires. Histologiquement, infiltration de l'epithélium bronchique avec gonflement des cellules muqueuses et, au niveau des poumons, une véritable infiltration des parois alvéolaires par un tissu conjonctif abondant et ceci-même chez des sujets morts aux 4ème et 7èmes jours. On note, comme lors de l'expérimentation, d'importantes lésions de dégénérescence au niveau de l'endothélium des vaisseaux capillaires allant jusqu'à l'obturation de leur lumière. KINCAID et SUNDERMAN trouvent des dépôts de pigment brun noir, ne prenant pas la coloration du fer dans les parois alvéolaires.

- On retrouve au niveau des autres organes les mêmes lésions anatomiques :

Le cerveau et la moëlle présentent de nombreuses zones hémorragiques, une vasodilatation capillaire généralisée, ces lésions prédominant nettement dans la substance blanche sous corticale et au niveau du corps calleux. Des suffusions hémorragiques sont fréquentes au niveau des méninges, un aspect rouillé de l'arachnoïde (29) BRANDES constate un liquide céphalorachidien hémorragique dans des ventricules cérébraux d'aspect normal. Mac Callum (22) a décrit des zones symétriques de ramollissement. Ces lésions n'ont pas été constatées par les autres auteurs. Enfin MOTT a trouvé des phénomènes de chromatolyse au niveau des cellules de l'écorce cérébrale et dans les centres cardiorespiratoires de la moëlle (29). Nous verrons dans l'étude de la physiopathologie que ce fait soutient la théorie du caractère secondaire de certaines manifestations cliniques.

On a déjà vu la localisation élective des lésions du foie au niveau de l'endothélium vasculaire et des cellules de Kupfer. Nous insisterons sur l'opposition entre la discrétion des lésions lors de l'intoxication humaine et l'intensité des phénomènes nécrotiques dégénératifs et hémorragiques que l'on rencontre en expérimentation animale (36).

Les autres organes présentent des lésions moins constantes. On a constaté des zones hémorragiques et nécrotiques sur le rein. Il est à noter qu'aucun auteur ne signale de séquelles fonctionnelles rénales après l'intoxication aigüe. En expérimentation animale, ZARONE (45) note une dilatation de l'anse glomérulaire, des lésions dégénératives du tubule avec épaississement de l'épithélium qui peut aller jusqu'à l'obstruction de la lumière.

Les surrénales, la rate, la peau, le myocarde peuvent présenter des lésions hémorragiques et nécrotiques.

Plusieurs auteurs se sont attachés à doser le nickel dans les différents organes. En pathologie expérimentale des doses élevées ont été retrouvées dans le cerveau, le foie, les reins, la rate surtout dans les poumons où se voient le maximum des lésions (33,35). Par contre, lors des autopsies humaines, on en retrouve très peu et de façon inconstante. Il est vrai que là encore les prélèvements sont relativement tardifs, et les travaux expérimentaux ont vérifié que l'élimination du toxique était très rapide; son pourcentage urinaire et fécal est fonction de la voie d'introduction (12,33).

PHYSIO PATHOLOGIE DE L'INTOXICATION AIGUE

I - CIRCUIT DU NICKEL DANS L'ORGANISME -

La voie de pénétration est pulmonaire, permise par l'état gazeux du corps. ARMIT pensait en faisant état des travaux de HALDANE (5.6.18) que le gaz se décomposait au contact de l'épithelium pulmonaire et que le seul le Nickel métal pénétrait dans le courant sanguin par déposition d'hydrate ou de carbonate de nickel.

Il semble acquis aujourd'hui que c'est le Nickel Carbonyle qui pénètre dans l'organisme. C'est le groupement carbonyle qui confèrerait sa remarquable toxicité au nickel par disposition particulière des électrons. A l'appui de cette théorie de pénétration CARMICHAËL et BELOSERSKI (11.9) trouvent de la Carboxyhemoglobine dans le sang plusieurs jours après l'intoxication. Ils jugent que l'oxyde de carbone trouvé provient de la décomposition prolongée du nickel carbonyle et non d'une intoxication associée par l'oxyde de carbone car à cette date il aurait été déplacé par plusieurs jours d'oxygénothérapie de Nickel ainsi introduit dans le courant sanguin, va créer dans les organes les lésions décrites par les anatomo pathologistes avec un maximum au niveau de l'endothélium des vaisseaux capillaires. Le nickel sanguin a été dosé par plusieurs auteurs (34, 33,25) SUNDERMAN trouve chez les sujets normaux un taux moyen de 11 mcg/100 ml. Ce taux chez 354 intoxiqués dans son usine atteint le niveau de 63 mcg/100 ml avec des chiffres variant de 16 mcg à 225 mcg/100 ml.

Le nickel va être éliminé essentiellement par voie urinaire et on le retrouve très précocement après l'inhalation du toxique.

ARMIT en 1907, expose des lamins au $Ni(CO)_4$ et retrouve 75 % du nickel dans les urines.

TEDESCHI - SUNDERMAN (39) ont fait une étude par pesée du Nickel urinaire chez les chiens pendant plusieurs jours suivant l'exposition aigüe; la presque totalité du Ni est excrétée en moins de 10 jours. Les mêmes chiffres sont retrouvés lors des intoxications cliniques (28.34.37). Chez l'Homme, le taux de Ni humain augmente en quelques heures et revient à la normale en 10 à 14 jours. Pour SUNDERMAN, la quantité de Ni éliminée dans les urines des huit premières heures suivant une intoxication aigüe chez l'homme témoigne de son intensité. Il en tient compte pour établir le traitement.

Des dosages quotidiens chez les travailleurs exposés ont montré que le taux de Ni excrété pouvait servir de moyen de surveillance, bien que les résultats en soient variables. Ainsi pour les travailleurs exposés au Nickel Carbonyle les taux moyens retrouvés sont :

- de 0,276 p.p.m. (17)
- de 0,008 à 0,15 p.p.m. (28)

. SORINSON 1958 trouve des taux de 0,67 et même 1,78 p.p.m. sans aucune manifestation clinique; le même auteur trouve au troisième jour d'une intoxication aigüe, c'est-à-dire au moment de l'élimination maximum du toxique un taux de 1 p.p.m. (34).

. Il semble exister de grandes variations individuelles de tolérance au Nickel Carbonyle. Ceci s'explique peut être par l'absence d'effets cumulatifs, et une tolérance peut se développer après des expositions répétées comme l'a prouvé KINKAID (19) en expérimentation animale. Les chiffres inhabituellement élevés sans aucune signe clinique, sont trouvés chez des personnes employées depuis longtemps à des postes exposés.

MORGAN (28) après une étude faite sur le personnel de l'usine de Clydach attache plus d'importance aux signes cliniques pour évaluer la gravité de l'atteinte. L'accroissement du nickel éliminé par les urines est cependant une indication d'intoxication. Il a mis au point une technique simplifiée de dosage urinaire du Nickel.

Pour tous les auteurs, dès l'application d'un traitement, l'augmentation de cette élimination urinaire du nickel est un critère de l'efficacité thérapeutique.

II - TOXICITE DE L'ION Ni^{++++} -

Il semble que la toxicité du Nickel Carbonyle soit celle de l'ion Ni^{++} activé par les groupements carbonyles.

Il agirait par chélation, se substituant à un métal utile à un enzyme cellulaire, ce qui provoquerait une cytolyse. Cette possibilité est évoquée par BARNES et DENZ au niveau de l'endothélium pulmonaire.

Selon SHAW (77), il pourrait exister une relation entre la stabilité d'un complexe métallique et la toxicité des ions métalliques pour les organismes vivants.

IRWING et WILLIAMS ont classé selon la stabilité des complexes qu'ils formaient, les ions métalliques bivalents de transition.

$$Mn^{++} \quad Fe^{++} \quad CO^{++} \quad Ni^{++} \quad Cu^{++} \quad Zn^{++}$$

WILLIAMS a repris l'étude en l'appliquant aux processus biologiques: enzymes nécessitant des ions métalliques et réactions catalysées par un ion métallique.

SHAW cite un travail récent qui permet de retrouver cette même progression des ions métalliques pour l'inhibition de l'urease en l'absence de phosphate tampon. Ses propres travaux étendent cette progression de toxicité à d'autres inhibitions d'enzymes et d'organismes vivants.

LINDEGREN choisit des cultures de levures en état de respiration normale et leur ajoute des solutions aqueuses de sels de métaux.

Il trouve la concentration mortelle, plus forte pour le $Ni\ Cl_2\ 6\ H_2\ O$ (0,075 %)

que pour le $Co\ Cl_2\ 6\ H_2O$ 0,050 %

et le $Cu\ SO_4\ 5\ H_2\ O$ 0,038 %

il attribue la toxicité des métaux à la destruction ou à l'inactivation de granulations cyloptasmiques (21).

III - MODE D'ACTION DU NICKEL CARBONYLE -

Les effets toxiques du Nickel Carbonyle sont pratiquement les mêmes que ceux constatés lors de l'injection parentérale de sels de Nickel. Les lésions du poumon, dans le cas du Nickel Carbonyle sont expliquées par la voie d'introduction, mais les lésions constatées sur les autres viscères sont semblables. C'est certainement à une action toxique directe du nickel carbonyle que sont dus l'ictère avec cytolyse, l'albuminurie, la fragilité capillaire, les dépôts de pigment (10.19). Mais le Nickel Carbonyle entraîne parfois une véritable amputation fonctionnelle du poumon avec anoxie importante. Celle-ci est vraisemblablement responsable en partie des troubles neurologiques que l'on peut voir lors de l'intoxication.

PREVENTION DES ACCIDENTS

La prévention des accidents dus au Nickel Carbonyle, vue l'extrême toxicité du produit, a attiré depuis longtemps l'attention de chercheurs. Elle est actuellement assez bien codifiée dans les usines où le Nickel Carbonyle est employé en grandes quantités. Elle relève de plusieurs points :

1°) une connaissance parfaite des premiers signes de l'intoxication chez les personnes exposées;

2°) des mesures techniques spécialisées visant à éviter une concentration importante de gaz : très importante ventilation par de l'air venant de l'extérieur, port de masques, étanchéité des locaux où circule le gaz. Transport et stockage du liquide dans des récipients de cuivre isolés par des couches d'eau. Ces récipients sont stockés sous la terre.

3°) enfin, éviction des postes exposés pour les sujets à l'appareil respiratoire pathologique ou fragilisé. Plusieurs auteurs ont en effet constaté que c'était des mêmes sujets qui présentaient les formes les plus sévères d'intoxication. A un degré de plus, ils ont observé dans les intoxications collectives, qu'un épisode respiratoire même bénin et transitoire, était un facteur de gravité certain.

Nous insisterons sur trois points plus particuliers :

- la connaissance des postes exposés, les moyens de détection du gaz toxique, la surveillance régulière des sujets exposés.

I - CONNAISSANCE DES POSTES EXPOSES -

A plusieurs niveaux, des accidents sont possibles, au cours :

. de l'extraction du Nickel à partir du minerai,

. du nickelage par le procédé Carbonyle,

. de son utilisation dans certaines fabrications,

. de la préparation de corps intermédiaires dans la synthèse organique, parfois à des pressions extrêmement élevées,

. des opérations d'oxo réaction,

. de la réparation des appareils accidentés.

Enfin, il faut signaler la formation spontanée de Nickel Carbonyle lorsque l'oxyde de Carbone entre en contact avec une forme active de Nickel.

II - MOYENS DE DETECTER LA PRESENCE DE NICKEL CARBONYLE -

- Le gaz aurait une odeur douceâtre, comparée à l'odeur de la suie et certains sujets seraient capables de le détecter à des doses infimes, non toxiques (4.66). En fait, il existe plusieurs cas d'intoxications collectives où personne n'a remarqué la moindre odeur avant l'apparition des premiers signes cliniques d'intoxication (37). Les chiffres de 1 à 3 p.p.m. (partie pour un million, en volumes) donnés comme seuil de la perception olfactive sont sujets à caution et, de plus, entrent déjà dans le cadre des atmosphères toxiques.

- Plus efficace déjà est la méthode utilisant les modifications apportées par le $Ni(Co)_4$ à la coloration de certaines flammes. En particulier, il transforme en jaune la flamme bleue de l'alcool et ceci à des concentrations de 1/80.000°. Les modifications apportées à la coloration de la flamme de CO ont aussi servi de moyen de surveillance (3).

- Plusieurs travaux (63.58.66.68.72.73.75.79) traitent des moyens de détection de traces de Nickel Carbonyle en atmosphère industrielle.

Trois méthodes sont décrites :

. La méthode du spot détecteur.

Les traces de Nickel Carbonyle réagissent rapidement en présence d'un halogène en produisant une fumée blanche. Cette méthode décèlerait une concentration en nickel carbonyle de 5 à 75 p.p.m., donc déjà assez importante. Elle a le mérite d'être rapide puisqu'une personne peut pratiquer 100 analyses d'atmosphère pendant une journée de travail de 8 heures.

. La méthode des détecteurs continus.

Les prélèvements sont faits automatiquement au niveau des systèmes d'évacuation de l'air pollué. Les appareils enregistrent des concentrations de 0 à 7 p.p.m. et donnent l'alarme pour une concentration de 1,5 p.p.m. Cette méthode qui repose sur le même principe chimique que la précédente, est plus précise et nécessite une installation plus complexe.

. La troisième méthode consiste en l'absorption du nickel carbonyle par une solution alcoolique d'iode. Divers réactifs sont utilisés en particulier le Dithiocarb° et le Nickel est apprécié par colorimétrie (sensibilité : 1 p.p.m.).

- Pitet qui cite ces méthodes, indique une méthode personnelle beaucoup plus sensible (73). L'air vicié est aspiré par une trompe à eau. Après filtration des grosses poussières, il passe dans deux barboteurs successifs

contenant chacun 15 ml. d'une solution de soufre à saturation dans le trichloréthylène (le deuxième barboteur n'est là que pour contrôler l'efficacité du 1er). On évapore le contenu des deux barboteurs. Le résidu contient du Sulfure de Nickel et du Soufre. Un aspect grisâtre du résidu évoque une forte concentration de Nickel. Le résidu est examiné par Spectrographie d'émission dans l'U.V. Le noircissement des raies est proportionnel à la concentration de Nickel. Le dosage se fait en prenant comme étalon interne l'argent. La sensibilité de cette méthode est considérable; elle permet de détecter des concentrations de 2 mcg de Nickel Carbonyle par mètre cube, ce qui est même inférieur aux 7 mcg/m^3 décrits comme limite supérieure tolérable dans une atmosphère.

III - SURVEILLANCE DES PERSONNES EXPOSEES -

Elle est réalisée essentiellement par des dosages systématiques du Nickel urinaire à intervalles réguliers. Les auteurs, MORGAN, en particulier, concluent seulement devant une forte concentration urinaire, à la réalité d'une exposition toxique. En effet, de grandes variations sont constatées dans les résultats. Certains sujets, employés depuis plusieurs années ont des concentrations élevées sans avoir présenté le moindre trouble clinique (28,34).

Ces concentrations sont parfois très supérieures à celles constatées chez des sujets ayant reçu une dose toxique aigüe unique (chercheurs) et ayant évolué vers la mort. Les dosages systématiques servent de référence précise lorsque survient une intoxication aigüe.

Il serait certainement intéressant, vues la sensibilité du test et semble-t-il la fréquence de l'atteinte hépatique, de pratiquer le dosage des transaminases sériques, comme on l'a proposé dans les intoxications par le plomb et par le tétrachlorure de carbone.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement des intoxications aigües par le Nickel Carbonyle est longtemps resté symptomatique. Les règles restent valables malgré l'introduction dans l'arsenal thérapeutique de substances détoxicantes (acide glutamique - B.A.L°. - Ca E.D.T.A. Na^2 - Dithiocarb°).

Il doit être mis en oeuvre le plus précocement possible. Dès la constatation chez un sujet exposé, de céphalées, de malaises à type de vertiges, nausées, étourdissements, ce sujet doit être immédiatement soustrait à l'atmos - phère supposée polluée. Il faut le déshabiller pour éviter l'inhalation et une éventuelle pénétration cutanée, du nickel carbonyle fixé sur les vêtements. L'intoxiqué doit être transporté dans une pièce aérée, couché et chaudement couvert. Aussitôt que possible, on doit commencer l'administration d'oxygène ou mieux de carbogène . Les analeptiques cardio vasculaires, les sédatifs nervins seront prescrits à la demande.

Les médicaments à visée spécifique détoxicante - hormis l'acide glutamique et le nitrate de soude peu employés - sont constitués par les chélateurs Ca E.D.T.A. Na^2, certains dérivés soufrés : le 2.3 dimercapto-propanol (B.A.L°. Dimecaprol°) et le sodium-diethyl-dithiocarbamate trihydrate (Dithiocarb°).

Depuis déjà plusieurs années, on a essayé d'utiliser certains agents dits "chélatants" (59.65.71). Ce sont des corps qui possèdent plusieurs groupes donneurs d'électrons et qui ont la propriété de se combiner avec les ions métalliques, pour former des composés cycliques appelés chélates. Ces chélates sont des composés métalliques solubles, très stables, où le métal, non ionisé, a perdu ses propriétés actives et en particulier sa toxicité. On comprend facilement leur utilisation dans les intoxications par les métaux lourds. Ils fixent le métal toxique et le chélate réalisé est éliminé. Le problème pratique est double, réaliser une chélation effective, soluble et atoxique pour l'émonctoire rénal, obtenir un produit stable pour le métal visé afin de ne pas entraîner la fuite d'éléments métalliques vitaux.

La chélation est d'ailleurs un phénomène beaucoup plus général par laquelle fonctionnent nombre de réactions biologiques. Les chélateurs ont été employés avec succès dans de nombreuses intoxications métalliques, en particulier le saturnisme. Il s'agit essentiellement de l'acide éthylène diamino Tétra acétique (E.D.T.A.) et de ses dérivés, Ca E.D.T.A. Na^2 calcitetracemate disodique° (64.69.81.83). Le sel monocalcique disodique d'E.D.T.A. est déjà un chélate avec le calcium mais peu stable et certains métaux bivalents se substituent au calcium qui est éliminé (59).

Plusieurs auteurs ont étudié l'effet de ce corps dans les intoxications animales expérimentales par le Nickel (76.81).

SCUDIER et TINAZZI sur les rats et les lapins soumis à des doses léthales de chlorure de nickel notent un effet protecteur complet dans le cas d'injection simultanée des deux produits, un effet thérapeutique presque complet en cas d'administration très précoce du Ca Na 2 E.D.T.A., un effet thérapeutique sur la moitié des sujets traités plus d'une demi-heure après l'intoxication. Les auteurs exprimaient leur espoir de voir appliquer ce traitement avec succès en clinique humaine.

Les travaux de HATEM (47) montrent la capacité du Ca E.D.T.A. Na_2 à débarrasser totalement du Nickel, des solutions où ce même nickel est combiné avec l'histamine.

WEST et SUNDERMAN (81) citant les travaux et les conclusions de SCUDIER et de TINAZZI notent qu'on ne retrouve dans la littérature aucune étude de l'usage du produit dans les intoxications humaines par le nickel carbonyle. Ils font une série d'expérience sur des animaux qu'ils intoxiquent soit par le nickel carbonyle, soit par des sels de nickel inorganique injectés par voie parentérale. Ils n'observent aucune modification de l'évolution clinique et des résultats biologique après prescriptions de l'E.D.T.A. et concluent à son inefficacité comme antidote chez les animaux d'expérience.

Cependant, en clinique humaine, il faut citer à l'actif du Ca E.D.T.A. Na2 deux faits.

Tous les intoxiqués par le nickel carbonyle vus par MORGAN (28) à Clydach de 1958 à 1960, 23 cas de gravité variable, ont reçu quotidiennement un gramme par os de Ca E.D.T.A. Na 2 pendant deux à quatre jours. Il a noté dans tous les cas une évolution favorable, et des augmentations de l'élimination urinaire du nickel ce qui, pour lui et pour SUNDERMAN d'ailleurs est un critère d'efficacité thérapeutique.

Enfin, chez notre malade, le calcitétracemate disodique a eu un effet thérapeutique indiscutable rapide, avec des doses modérées. L'évolution se dessinait très favorablement après une perfusion unique de 0,50 gr. dans 250 cc de sérum glucosé. La dose totale a été d'1,50 g en 3 jours. Or, il s'agissait d'après le tableau clinique d'une forme grave. L'apparition d'un ictère franc n'est pas contre l'efficacité du traitement si l'on considère que ce dernier n'a été commencé que plus de 80 heures après l'intoxication.

Le B.A.L.[3] ou Dimercaprol[°]

Dénommé British-anti-lewisite car il a été d'abord employé avec succès pour neutraliser un gaz de combat arsenical de lewisite, le 2,3 dimercaptopropanol est un dérivé soufré très efficace dans les intoxications par l'arsenic.

Des travaux expérimentaux dans les intoxications par le nickel ont été faits par plusieurs auteurs (60;62;66) en particulier BARNES et DENZ. Les auteurs rappellent les difficultés de meniement de ce corps, qui n'est pas dénue d'une action toxique propre et qui peut potentialiser certains toxiques (cadmium, uranium). Dans leurs travaux confirmés par d'autres, l'action préventive du B.A.L. est constante doublant en particulier la D L 50 chez le rat, mais les effets thérapeutiques sont discordants, moyens chez les lapins négatifs chez les rats.

Cliniquement le B.A.L. a été employé avec un succès indiscutable dans plusieurs intoxications aiguës par le nickel carbonyle (66;60). Le schéma thérapeutique est fonction des résultats du dosage du nickel dans les urines émises dans les 8 heures suivant l'intoxication.

Si la concentration est inférieure à 25 mcg/100 ml, pas de Dimercaprol. Ce n'est que si apparaissent les signes retardés que l'on entreprend le traitement spécifique. Les auteurs ont de bons résultats dans de tels cas même si le traitement n'est insitué que 4 ou 5 jours après l'intoxication.

Si la concentration est entre 25 et 50 mcg/100 ml, l'indication thérapeutique est fonction du tableau clinique.

Si elle est supérieure à 50 mcg/100 ml, mise en oeuvre immédiate du traitement selon le schéma :

6 injections quotidiennes intramusculaires à 4 heures d'intervalle de 2,5 mg par kilo de poids de Dimercaprol.

Les auteurs ont étudié les effets de doses supérieures et ne notent de troubles marqués qu'à partir d'une dose supérieure à 5 mg/kg. Ils signalent que ce corps réducteur peut augmenter les substances réductrices du sang et en imposer pour un diabète sucré.

Le Sodium-diéthyl-dithiocarbamate trihydrate (Dithiocarb°)(78;82)

WEST et SUNDERMAN emploient en effet depuis quelques années un autre dérivé soufré à titre thérapeutique. Ce corps était déjà utilisé comme réactif dans la recherche du nickel urinaire et sanguin. C'est un corps voisin de l'Antabuse et de la Pénicillamine, qui possèderaient aussi un effet détoxicant vis-à-vis du nickel. Mais ils sont moins maniables, et plus toxiques.

On peut signaler à ce propos que le Dithiocarb provoque les mêmes réactions à l'alcool que l'Antabuse.

SUNDERMAN a obtenu des résultats excellents dans plusieurs cas d'intoxication grave. Il propose le schéma suivant (82,78). Dans tous les cas recueil des urines émises dans les 8 heures suivant l'intoxication, ce qui permet d'évaluer son degré. En cas d'intoxication grave avec signes cliniques initiaux traitement immédiat par le Dithiocarb per os ou parenteral si nécessaire. Sinon les indications sont fournies par le résultat des dosages d'urines.

Si la concentration est inférieure à 10 mcg/100 ml, il s'agit d'une intoxication légère, le repos ou la reprise du travail sont fonctions du degré d'asthénie du sujet. On fera une analyse urinaire quotidienne jusqu'au retour à la normale.

Si la concentration est entre 10 et 50 mcg/100 ml, repos d'une semaine au minimum. Le Dithiocarb est prescrit à la dose de 1,5 g à 2 g per os et par jour. On lui adjoint du bicarbonate de soude en quantité égale. Le traitement est poursuivi jusqu'à obtention d'une concentration urinaire inférieure à 10 mcg/100 ml.

Si la concentration urinaire est supérieure à 50 mcg/100 ml le malade doit être hospitalisé. Le Dithiocarb est prescrit par voi parentérale une première injection de 25 mg par kilo de poids, une dose maximum quotidienne de 100 mg/kg

---

C O N C L U S I O N S

L'évolution actuelle des techniques de synthèse organique et l'utilisation croissante des métaux carbonyles dans l'industrie, expliquent la relative fréquence des intoxications accidentelles qui peuvent être observées en particulier par le nickel carbonyle.

Les manifestations cliniques comprennent un syndrome général précoce fait de céphalées, vertiges, nausées et bouffées vasomotrices, vraisemblablement dû, au moins en partie à la pollution de l'air par l'oxyde de carbone, et des manifestations retardées caractéristiques de l'intoxication par le nickel carbonyle, surtout nettes dans les formes graves : troubles respiratoires, nerveux, et hyperthermie.

L'apparition d'un ictère, généralement discret est signalée dans plusieurs observations. Nous avons pu observer chez notre malade l'évolution d'un ictère avec syndrome de cytolyse très net (très forte augmentation des transaminases et élévation du fer sérique) Ce syndrome de cytolyse ne s'est accompagné ni d'hypoprothrombinémie ni de perturbation des tests de floculation.

Le nickel possède une activité toxique élective pour les cellules endothéliales comme le confirment les examens anatomopathologiques. Sa toxicité résulte probablement d'une action sur les systèmes enzymatiques intracellulaires dont la perturbation entraîne la cytolyse. Les lésions pulmonaires constantes peuvent entrainer une anoxie suffisante pour expliquer une partie des troubles nerveux et parfois la mort.

Le traitement utilisé dans notre observation avec un résultat indiscutable a consisté en perfusions du sel monocalcique disodique de l'acide ethylène-diamino-tetraacetique. Ce chélateur parait ainsi efficace dans le traitement des intoxications par le nickel carbonyle comme des observations récentes le démontrent (28) et ceci malgré les divergences des résultats de l'expérimentation animale.

Il convient de signaler cependant que d'après les travaux de SUNDERMAN (78,82) l'administration de Dithiocarbamate permet une élimination rapide et massive du toxique, confirmée sur le plan expérimental et clinique.

Vu le Doyen :
Léon BINET

Vu le Président de Thèse :
Michel GAULTIER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris

B I B L I O G R A P H I E

I Le nickel carbonyle : constitution, intoxication aigue - Faits cliniques et expérimentaux -

1 - AMOR A.J. Toxicology of carbonyls
J.Ind. Hyg. 14 216-221 (1932)

2 - AMOR A.J. Nickel carbonyl
Frankfurt A.M. Vol II p.941 Leipzig (1938)

3 - AMOR A.J. Carbonyle de nickel
B.I.T. Supplément Hygiène du Travail (Sept 1938)

4 - ARMIT H.W. HARDEN A. Quantitative estimation of small quantities of nickel in organic substances. Proc. Roy. Soc. London 77.420 (1906).

5 - ARMIT H.W. Toxicology of nickel carbonyl. J. Hyg. 7. 525-551 (1907).

6 - ARMIT H.W. Toxicology of nickel carbonyl. J. Hyg. 8. 565-600 (1908).

7 - AUZEPY P.P. Le syndrome de cytolyse hépatique. Contribution à l'étude des perturbations biologiques de la nécrose cellulaire hépatique Thèse Med. Paris (1960)

8 - BAYER O. Beitrag zur Toxicologie, Klinik und Pathologischen Anatomie der Nickel carbonylvergiftung.
Arch. Gewerbepath und Gewerbehyg. 9 592-606 (1934)

9 - BELOSERSKI Intoxication par le nickel carbonyle. Edit. Métalurgisdat p. 242 - 243 (1958).

10 - BRANDES W.W. Nickel carbonyl poisoning Report of case S.A.M.A. 102 1204- 1206 (April 1934).

11 - CARMICHAEL J.L. Nickel carbonyl poisoning.
J.A.M. Arch. Ind. Hyg. Occ. Med 8 143-148 (1953).

12 - DRINKER K.R. Hygiénic significance of nickel.
J. Indust. Hyg. 30. 756 (1924).

13 - DEROBERT L. Intoxications et Maladies professionnelles.
Coll. M.C. Flammarion Paris.

14 - EISER L. ROSMANITH J. Inhalation intoxication with Ni(Co)4.
Prako. Lek. 12.84-86 (Mars 1960).

15 - FAIRHALL L.T. Industrial Toxicology.
Baltimore Williams and Wilkins Co 113-116 (1949)

16 - FLORKIN M. Aspects biochimiques communs aux êtres vivants.
Masson Editeur Paris (1956).

17 - GHIRINGELLI L. AGAMENNONE M. Il métabolisme del nickel in animali sperimentalmente avvelenati can Ni (Co)4.
Medicina del Laboro 48 - 3 187-194 Milano (1957).

18 - HALDANE J. J. of Phisiol London p.430 (1895).

19 - KINKAID J.F. STRONG J.S. SUNDERMAN F.W. Nickel poisening I.
Experimental studies on the effects of acute and subacute exposure to nickel carbonyl. A.M.A. Arch. Ind. Hyg.
8 48-60 -1953-

20 - KOTZING K. Uber Nichelcarbonylvergiftung.
Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. 4 500 (1933).

21 - LINDERGREN C.C. NAGAI S. NAGAI H. Induct of respiratory deficiency in yeast.
Nature London 182 46-53 (16 aug. 1958).

22 - MAC CALLUN W.G. A text book of pathology London p.399 (1922)

23 - MAC KENORICK J.G. SNODGRASS W. On physiological action of carbon-monoxide of nickel.
Brit M.J. 1 1215-1217 (1891).

24 - MATHIEU J. ALLAIS A. Principes de Synthèse organique Paris Masson édit. (1957).

25 - MONACELLI R. TANAKAH. YOE J.H. Spectrochemi cal determination of Mg. Cr. Ni. Cu. Zn in human plasma.
Clin. Chim. Acta. Amsterdam I. (6) 577-582 (Nov. 1956).

26 - MONO L. LANGER C. QUINCKE F. Action of carbon monoxide of Nickel. J. Chem. Soc. London 57. 749-753 (1890).

27 - MONO R.L. J. Soc. Chem. Ind. p. 271-275 (1930).

28 - MORGAN J.G. A simplified méthod for the estimation of Nickel in urine. Brit. J. Ind. Med 17 N°3 209-212 (1960).

29 - MOTT F.W. Autopsie de deux cas mortels d'intoxication par le nickel carbonyle cité par AMOR A.J. N°3 -

30 - PETIT L. L'oxoréaction These Sciences Paris (1961).

31 - PRODUCTION SAFETY FORUM Nickel carbonyl caused two deaths at port-Arthur Ref.nery. Chem. and English News 31 3016 (1953).

32 - PROUT W.E. Chem. Educ N°2 p.77 (1938).

33 - SELIVANOUA L.N. KOSSOUSKAIA I.I. SHISHAKOUA I.A. ZAKUTINSKI O.I. Toxicité et distribution dans l'organisme du nickel métallique finement dispersé. Farmakol. Toksikol. 23. 549-557 (NOv. Dec. 1960).

34 - SORINSON S.N. KORNILOUA A.P. ARTEMIEVA A.M. Concentration du nickel dans le sang et les urines des travailleurs du nickel. Oigiena I. Sanitaria. Moskwa 23. 9. (Sept 1958).

35 - SOSOUA U.F. Developpement de processusinflammatoires dans les poumons à la suite de l'introduction dans l'appareil respiratoire de nickel métallique. Oigiena I Sanitaria Moskwa 25 - 89-91 (Juin 1960).

36 - STONER H.B. MAGEE P.N. Experimental studies on toxic liver injury. Brit. Med. Bull. Vol 13 N°2 (1957).

37 - SUNDERMAN F.W. and coll. Nickel poisoning II Studies on patients suffering from acute exposure to vapors of nickel carbonyl. J.A.M.A. 155 889-894 (1954).

38 - SUNDERMAN F.W. SUNDERMAN F.W.jr. Loeffler's Syndrom associated with nickel Sensitivity Arch. Int. Med. Chicago 107 405-408 (1961).

39 - TEDESCHI R.I. SUNDERMAN F.W. Nickel poisoning V. The metabolism of nickel under normal conditions and after exposure to nickel carbonyl A.M.A. Arch. of Ind. Health Chicago 16.6.486-488 (1957).

40 - TOLOT F. BROUDEUR P. NEULAT G. Troubles pulmonaires asthmatiformes chez des ouvriers exposés à l'inhalation de chrome, nickel, aniline.
Archives des Maladies professionnelles 18 2 291-293(1957)

41 - ULLMANS ENCYKOOPEDIE DER TECHNISCHEN CHEMIE
Edition Urban Schwavraleng 3° Edit. 12° tome p. 724-728
Munich-Berlin (1960).

42 - VON OETTINGEN W.F. Guide to clinical diagnosis and treatment.
New-York Paul B. Hoeber Inc. p. 407 (1952)

43 - WASE A.W. GOSS D.M. BOYD M.S. The métabolism of nickel. Spatial and temporal distribution of Ni 63 in the mouse.
Arch. Biochem 51 1-4 (1954).

44 - WILLIAMS H.L. Canadian J. of Research 26.B. 541 (1948)
Chem. ind. News. 31. 3016 (1953).

45 - ZARONE A. Comparative histopathological findings in acute experimental poisoning by Cobalt, Nickel and uranium Salts.
Folia Méd. Napoli 43. 267-275 (Mars 1960)

II C A N C E R O G E N E S E

46 - DOL R. Cancer of nose and lung in nickel workers.
Brit. J. of Ind. Med. London 15 217-223 (1958).

47 - HATEMS. Essai sur le mécanisme de la cancérisation par les métaux
Role de l'histamine et protection par l'E.D.T.A.
Arch. mal. Prof. Fr. 22 1-2 40-46 (1961).

48 - HUEPER W.C. Occupational Fumors andallied diseases Springfield (Ill.)
Charles C. Thomas Publisher 417-418 (1942).

49 - HUEPER W.C. Experimental studies in metal cancerigenesis. Cancer produced by parenterally introduced metallic nickel.
J. Nat. Cancer Inst 16 55-77 (Aug 1955).

50 - HUEPER W.C. Nickel cancers in rat.
Texas Rep. Biol and Med 10 167-186 (1952).

51 - LOKEN A.C. Lung cancer in nickel workers T. Norske Laegeform 70 376-378 (1950).

52 - MORGAN J.G. Cancer of lung in Nickel workers.
Brit. J. of Ind. Med. London 15 224-234 (Oct. 1958).

53 - SELIGMAN A. ASHBEL R. Histochemical démonstration of latent active carbonyl groups in normal and néoplastic nerbous tissue.
Cancer 4 579-596 (May 1951).

54 - SUNDERMAN F.W. KINKAID Nickel Poisoning VI chronic exposure of rats to nickel carbonyl.
A report after one year of observation.
A.M.A. Arch. Ind. Health 16 480-485 (1957).

55 - SUNDERMAN F.W. and COLL Nickel poisoning VII Carcinogenesis in rats exposed to nickel carbonyl.

56 - SUNDERMAN F.W. Nickel poisoning XV Implication of nickel as a pulmonary carcinogen in tobacco smoke.
Amer. J. Clin Pathol 35 203-209 (1961).

57 - WILLIAMS W.J. The pathology of the lung in five nickel workers.
Brit. Ind. Med. 15 235 (1958).

III P R E V E N T I O N et T R A I T E M E N T

58 - ALEXANDER O.R. GODAR L.M. LINDE N.S.
Spectrophotometric détermination of traces of nickel.
Ind. and Eng. Chem. Analytic Ed. 18 206-208 (1906)

59 - ARDAILLOU R. Utilisation des chelateurs dans les intoxications par les métaux lourds.
Vie médicale 8 1045-1051 (1957).

60 - BARNES J.M. DENZ F.A. Effect of 2-3 dimercapto propanol (B.A.L.[3], Dimercaprol[9]) on experimental Nickel carbonyl poisoning
Brit. J. Ind. Med. 8 117-126 (July 1961).

61 - BAUER R.O. RULLO F.R. SPOONER C. WOODMAN E.
Acute and Subacute Toxicity of E.D.T.A. Salts.

62 - BIDDER T.6 SUNSHINE I. Efficient handling of poisoning emergencies.
A.M.A. 168 N°5 514-516 (1958).

63 - CUMMINGS Proceeding semi-annual technical meeting Houston (Texas) (1956).

64 - FOREMAN H. TRUJILIOT The métabolism of C_{14} labeled E.D.T.A. in puman beings.
J. Lab. and Clin. Med 43 566-571 (1954).

65 - FOURNIER E. Le traitement par les chélateurs Bull Med 71 1 (1957)

66 - KINKAID J.F. STANLEY E.L. BECKWORTH CH. SUNDERMAN F.W.
Nickel poisoning III Procedures for détection, protection and treatment of nickel exposure, including a method for the détermination of nickel in biologie materials
Am. J. of clinical pathology 26 107-119 (1956).

67 - KURTIN A. DRENTREICH N. Chelation deactivation with versene, of nickel ion in allergic eczematous Sensitivity.
J. Invest. dermat. 22 441-445 (June 1954).

68 - MAC CARLEY J.E. and COLL Recording nickel carbonyl detector.
Analytic chem. 28 880 (1956).

69 - MICHAUX P. Les chélateurs en pathologie professionelle.
Algérie médicale vol 65 N°10 789-802 (Oct.1961).

70 - NYBERG H.T. CEKOLA M. SABINE D. Chelation of cobalt, Nickel and cupper with glutamic acid
Arch. Biochem. 85 82-88 (Nov. 1959).

71 - PERRAULT M. CLAVEL B. La chélation, ses applications thérapeutiques.
Rev. Pathol. gen. Physiol. Clin. Fr 58 697 519-553 (1958).

72 - PITET M.G. Detection des traces d'éléments minéraux dans les substances biologiques.
Doctorat es Sciences physiques Toulouse (1958).

73 - PITET M.G. Détection des traces de Nickel carbonyle dans les athmosphères industrielles.
Arch. mal. Prof. 21 674-676 (Oct. Nov. 1960).

74 - REPORT OF A CONFERENCE HELD AT MASSA SHUISSETS GENERAL HOSPITAL
Use of ca E.D.T.A. Na 2 in treating heavy metal poisoning.
A.M.A. Arhc. Ind. Hyg. 7 137-147 (1953).

75 - RICCLIARDI POLLINI R. Patologia profesionale da nickel.
Rass. Med. Ind. 23 157 (1954).

76 - SCUDIER U/ TINAZZI U. Riserche sperimentali sull'intossicazione da Nickel e suo Frattamento Con Ca E.D.T.A. Na 2
Medicina Lavoro 47 3 161-166 (1956).

77 - SHAW W.H.R. Cation toxicity and the stability of transition métal complexes.
Nature 192 754 (1961).

78 - SUNDERMAN F.W. SUNDERMAN F.W. Jr. Nickel poisoning VIII.
Dithiocarb° a new thérapeutic agent for persons exposed to nickel carbonyl.
Amer. J. Med. Sciences 236 1 26-31 (1958).

79 - TRIMBLE J.O. Nickel carbonyl pattern equipment.
Modern Castings 38 65-68 (Aug. 1960).

80 - VERBLOVSKII A.M. ROTINYAN A.L. Nickel plating by thermal décomposition of Nickeltetracarbonyl vapors.
Zurnal Priklad Klimii 33 102-110 (1960).

81 - WEST B. SUNDERMAN F.W. Nickel poisoning VI
A note concerning the ineffectiveness of Ca E.D.T.A. Na 2 A.M.A. Arch. of Ind. Health 18 6 480-482 (Dec. 1958).

82 - WEST B. SUNDERMAN F.W. - Nickel poisoning VII the therapeutic effectiveness of alkyl dithiocarbamate in experimental animals exposed to Ni (Co)4.
Am. J. of the Med Sciences N°236 I 15-25 (1958).

83 - ZAKUTINSKIJ (D.I.) SELIVANOUA L.N. Utilisation du Ca E.D.T.A. Na 2 dans les intoxications par les métaux lourds.
Med. Provayshl S.S.S.R. 12 N°12 48-50 (1958).